

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

983

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Maurice, Maglech KLEINMAN

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 6 Septembre 1929, à BRUXELLES (Belgique)

Présentée et soutenue publiquement le

LES INTERREACTIONS
THYREO-SURRENALIENNES

(A propos du syndrome de SCHMIDT)

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

D. P. TAIB

8. Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI°

1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1961

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Maurice, Maglech, KLEINMAN .

Né le 6 Septembre 1929 à BRUXELLES (Belgique)

Externe des Hôpitaux de PARIS

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le

--:-

LES INTERREACTIONS THYREO-SURRENALIENNES

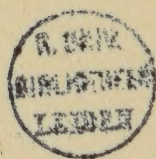
--:-

(A propos du syndrome de SCHMIDT)

--:-

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS 6°
1961



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BUL-
LIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C),
DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P),
LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M),
MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H),
MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAIL-
LIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHEL (C),
SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
(Beaujon	SICARD (A)
(Cochin	QUENU (J)
Cliniques chirur- gicales	PATEL
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
	CORDIER (G)
	LORTAT-JACOB
	LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovascu- laire (Broussais)	de GAUDART d'ALLAINES (F)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (E. Mal)	LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)

MM.

Hygiène des collectivités	DEPARIS
(ch. à t.pers.)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ
Pathologie et thép.générales	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	PARROT
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	LEGER
Thérapeutique	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

Anatomie	(CABROL (C) COUINAUD (C) OLIVIER (G) GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr.s.ch. BUSSE (F) GOUYGOU (Ch) ORCEL (L) PAILLAS (J) VOURC'H (G) NEVOT (A) pr.s.ch. BARBIER (P) CHRISTOL (D) TOURNIER (P) DESGREZ (P) pr.s.ch. POLONOVSKI (J) m.conf. SCHAPIRA (G) pr.t.p. DENOIX (P) MATHE (G) DUPERRAT (B) LEDOUX-LEBARD (G) TUCHMAN-DUPLESSIS (H)
Anatomie pathologique	
Anesthésiologie	
Bactériologie	
Biochimie médicale	
Carcinologie	
Dermato-syphiligraphie	
Electro-radiologie	
Embryologie	

	MM.
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G)
	{ DAUSSET (J)
Histologie	{ COUJARD (R) pr.s.ch.
	{ MAROIS (M)
	{ RACADOT (J)
Hydrologie	{ CORNET (A)
Hygiène	{ BOYER (J) pr.s.ch.
	{ CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R)
	{ DUPONT (V)
	{ DEROBERT (L) pr.s.ch.
Médecine légale	{ HADENGUE (A)
	{ FOURNIER (E)
	{ GUENIOT (M)
Médecine du travail	{ ALBAHARY (C)
Neurologie	{ LHERMITTE (F)
	{ GRANJON (A)
	{ HERVET (E)
	{ LE LORIER (G)
Obstétrique	{ MORIN (P)
	{ MUSSET (R)
	{ ROBEY (M)
	{ THOYER-ROZAT (J)
	{ BREGEAT (P)
Ophtalmologie	{ SARAUX (H)
	{ JUDET (R)
Orthopédie	{ RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	{ DEBAIN (J)
	{ BRUMPT (L.C) pr.s.ch.
Parasitologie	{ CHABAUD (A)
	{ BARCAT (J)
	{ BINET (J.P.)
	{ CAUCHOIX (J)
	{ CHATELIN (C.L)
	{ DUBOST (Ch)
	{ DUBOST (Cl)
Pathologie chirurgicale	{ FAUREL (J)
	{ FLABEAU (F)
	{ GERMAIN (A)
	{ LOYGUE (J)
	{ MERCADIER
	{ PERROTIN (J)
	{ ROBERT (H)
	{ THOMERET (G)
Pathologie exotique	{ SCHNEIDER (J)

Gérontologie	BOURLIERE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GARCIN (R)
(Cochin)	BROUET
(Cochin)	JUSTIN-BESANCON
(Hôtel-Dieu)	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Broussais)	SOULIE (P)
(Pitié)	DREYFUS (G)
(St-Antoine)	KOURILSKY (R)
(Boucicaut)	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nu- trition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	DAVID
(Baudelocque)	LACOMME (M)
Cliniques (Port-Royal)	VARANGOT
obstétricales (Foch)	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.	LEPAGE
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire	TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	de SEZE
Histologie	VERNE (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	(CROSNIER (J) HARTMANN (L) LOEPER (J) MAURICE (J) PLAS (F) RICHET (G) AUSSANNAIRE (M) BOUR (H) BOUVIER (J) BOUVRAIN (Y) BRICAIRE (H) BRISSAUD (H) BROCARD (H) BUGE (A) CASTAIGNE (P) m.conf. CATINAT (J) CONTAMIN (F) COURY (C). FREZAL (J) HOUSSET (E) LAROCHÉ (Cl) LESOBRE (R) MACREZ (C) NICK (J) PEQUIGNOT (H)m.conf. ROYER (P) WOLFROMM (R) JOSEPH (R) MANDE (R) MOZZICONACCI (P) POLONOVSKI (C) ROSSIER (A) LEVY (Melle J)pr.s.ch. BOISSIER (J) LECHAT (P) DEJOURS (P) GOUGEROT (L)m.conf. KREIS (B) FICHOT (P) DUCHE (D) DELBARRE (F) CERNEA (F) CHAPUT (Mme A)m.c.agr. GRELLET (M) CHASSAGNE (P) LAMOTTE (M) QUENU (L)
Pathologie expérimentale	
Pathologie médicale	
Pédiatrie-Puériculture	
Pharmacologie	
Physiologie	
Physique médicale	
Pneumo-ptisiologie	
Psychiatrie	
Psychiatrie infantile	
Rhumatologie	
Stomatologie	
Thérapeutique	
Urologie	

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurg.	(ABOULKER (P)		(GRASSET (J)
	(AMELINE (A)	Clinique	(MAYER (M)
	(HUGUIER (J)	obstétricale	(RAVINA (J)
	(OLIVIER (C)	Clinique	(DESVIGNES (P)
	(PADOVANI (P)	ophtalmol.	(OFFRET (G)
	(POILLEUX (F)	Clinique	
Clinique médicale	(ROUX (M)	oto-rhino-	(MADURO (R)
	(VERNE (J.M.)	laryng.	
	(HAGUENEAU (J)	Clinique	
	pr.s.ch.	pédiatrique	(LAPLANE (R)
	(DOMART (A)	et puéricul-	
	(PERRAULT (M)	ture	
	(RAMBERT (P)	Clinique	(BARUK (H)
	(THIEFFRY (S)	psychiatrique	
		Clinique	(KUSS (R)
		urologique	

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) pr.s.ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H)
	Melle CHAINTREUIL (G)
	Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque	M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la Mémoire de ma Mère,
trop tôt disparue.

A mon Père,
Parents admirables à qui je dois tout.

Qu'ils trouvent ici, toute ma reconnais-
sance et ma profonde affection.

A ma Femme,
et à mes Enfants Cyrla et Bruno

A mes Parents,

A tous les miens

A tous mes Amis.

A mon Président de Thèse,

Monsieur le Professeur de GENNES,
Professeur d'Endocrinologie à la
Faculté de Médecine de Paris,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui a bien voulu me faire
le très grand honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse,

Ma respectueuse reconnaissance

A la mémoire de mon premier Maître,
le Docteur Pierre DELAFONTAINE

A mes Maîtres d'Externat,

Monsieur le Professeur CORDIER

Monsieur le Professeur OBERLING

Monsieur le Professeur Claude OLIVIER

Monsieur le Docteur BLOCH MICHEL

En remerciement de leur enseignement
et de leurs précieux conseils.

A mes Camarades du Service de Santé en Algérie

En souvenir des années passées
ensemble.

A mon Ami Maurice QUESTE

Fidèle compagnon de mes études

A mon Ami de toujours,
TIBER KLEIN

A mon Ami le Docteur Jean LAURENT
Médecin Consultant à Vichy

Admirable praticien et ami fidèle

A Messieurs les Membres de mon Jury de Thèse.

LES INTERRACTIONS THYREO-SURRENALIENNES

- : -

INTRODUCTION

-:-

Les interréactions des glandes à sécrétion interne entre elles, et aussi, et surtout, en passant par l'hypophyse, sont vraiment à la base même de l'endocrinologie, expérimentale, anatomoclinique, thérapeutique, physiopathologique.

Les rapports fonctionnels entre thyroïde et surrénale ne sont ni les plus fréquents, ni les plus importants, si on exclue de leur survenue le facteur hypophysaire commun aux deux fonctions endocriniennes. Et, c'est précisément sur quoi SCHMIDT, en 1926, a attiré l'attention : la possibilité de voir apparaître une hypofonction thyroïdienne en même temps qu'une hypofonction corticossurrénalienne, alors que la fonction hypophysaire demeurerait indemne, tant cliniquement que dans les dosages biologiques. La réalisation de ce syndrome demeure rare, voire exceptionnelle ; mais elle a une signification physiopathologique du plus haut intérêt.

C'est pourquoi nous avons consacré quelques recherches à l'association dite syndrome de SCHMIDT, qui a l'extrême s'exprimerait par un myxoedème coexistant avec une maladie d'Addison. Nous avons alors constaté que d'autres modalités de la coexistence de troubles fonctionnels thyroïdiens et surrénaliens étaient possibles, avec d'ailleurs une grande diversité d'expression. Hypofonction des deux glandes, dans le syndrome de SCHMIDT, mais aussi hyperfonction de l'une des deux glandes et hypofonction de l'autre.

C'est ainsi qu'une insuffisance thyroïdienne est possible dans l'hypercorticisme spontané et fréquente dans l'hypercorticisme provoqué par la corticothérapie. C'est ainsi, également, qu'un état d'hyperthyroïdie peut-être constaté chez l'Addisonnien. C'est ainsi encore que la fonction surrénalienne paraît perturbée dans le myxoedème, en particulier au niveau de la dégradation de l'hydrocortisone. On s'est demandé, sur le plan expérimental, puis clinique, si la thy-réostimuline n'était pas adrénalinosécrétrice.

On en arrive alors à se demander, puisque des troubles fonctionnels tant thyroïdiens que surrénaliens, étant toujours supposée une fonction hypophysaire normale, quel peut être le mécanisme qui préside à cette formule particulière d'hypothyroïdie et d'hyposurrénalisme qui est dite syndrome de SCHMIDT, puisque son opposé peut également être constaté.

Nous avons donc élargi la question, et traité des différents aspects biocliniques susceptibles d'être revêtus par des altérations fonctionnelles simultanées intéressant la thyroïde et la surrénale, en présence d'une hypophyse normale.

Nous avons donc adopté le plan de travail que voici : Tout d'abord, un historique rapide, consacré aux travaux ayant traité, depuis une vingtaine d'années, les interréactions thyro-surrénales, en présence toujours d'une fonction hypophysaire normale (puisque'une perturbation à ce niveau est très couramment le facteur étiologique de troubles pluriglandulaires, le fait est d'observation banale).

Ensuite, nous énumérerons les diverses formes anatomocliniques et humorales, hormonales aussi, des interréactions thyro-surré-

naliennes ; hypercorticisme avec insuffisance thyroïdienne Maladie d'Addison associée à une hyperthyroïdie ; comportement fonctionnel de la surrénal chez le myxoedémateux ;

Enfin, nous verrons plus particulièrement les modalités du syndrome de SCHMIDT, insuffisance thyroïdienne associée à une insuffisance surrénalienne, en présence d'une hypophyse normale. Nous essayerons finalement de déduire des faits exposés quelques hypothèses physiopathologiques susceptibles d'en rendre compte, et de leur apporter des moyens de prévention et de correction.

- II -

HISTORIQUE

-:-

Les fonctions endocriniennes ont longtemps été considérées comme quasi-obligatoirement sous la dépense de l'hypophyse que l'on a alors appelé " le chef d'orchestre ". Les diverses sécrétions hypophysaires ont en effet, un tropisme spécifique pour chacune des gonades, et il est presque obligé que toute dysfonction hypophysaire ait son retentissement au niveau des organes récepteurs.

Mais l'inverse ne semble pas obligé, et il est fort possible de constater un syndrome endocrinien, ovarien, thyroïdien, surrénalien, pancréatique, en présence d'une fonction hypophysaire normale.

Les dosages hormonaux, les examens biochimiques, les épreuves fonctionnelles à l'aide des isotopes, les études histochimiques aussi, autant de mesures qui permettent de dissocier les troubles hormonaux constatés. Et c'est ainsi que l'on a pu constater l'existence de syndromes poly-endocriniens pourtant dissociés, en particulier indépendants de toute perturbation de la fonction hypophysaire.

Ce fut le mérite de SCHMIDT, en 1926, de rompre avec la notion jusque là classique d'une détermination hypophysaire des divers déséquilibres endocriniens, et de décrire, le premier, le syndrome qui devait porter son nom, et qui associait une insuffisance thyroïdienne primitive et une insuffisance surrénalienne primi-

tive sans insuffisance hypophysaire. Certes, avant 1926 des faits isolés avaient été signalés :

en 1907 par CLAUDE & GOUGEROT, l'observation d'une insuffisance thyroïdienne, surrénalienne et gonadique, avec une hypophyse normale ;

- en 1912, par FALTA qui a vu une sclérose généralisée des glandes endocrines ;

- puis c'est la description princeps de SCHMIDT en 1926.

Depuis, divers auteurs se sont occupés de la question. En 1950, REISS, RIGGS, THORN et FORSHAM ont étudié les interrelations surrénéo-thyroïdiennes à la Première Conférence clinique sur l'A.C.T.H. La même année, HILL, REISS, FORSHAM et THORN étudient les effets de l'A.C.T.H. et de la cortisone sur la fonction thyroïdienne, et aussi les interrelations thyroéo-surrénaliennes. L'année suivante, 1951, à la Deuxième Conférence Clinique sur l'A.C.T.H., WOLFSON et ses collaborateurs exposent leurs idées sur "l'hypothyroïdie corticogénique".

Une déficience fonctionnelle de la thyroïde leur apparaît pratiquement constante chez les malades traités par la cortisone et l'ACTH : ce sont donc des exemples d'association hypothyroïdie-hypercorticisme. La même année 1951, dans un autre ordre de recherches d'ailleurs, ZARROW & ZARROW précisent le mode d'action de la thio-urée lorsque, chez le Rat elle entraîne une involution des surrénales.

C'est cette fois, un déficit endocrinien double, du type syndrome de SCHMIDT, qui est décrit par PAUL & PHILIPS en 1954; un myxoedème primitif s'associait à un hypocortico-surrénalisme secondaire.

Nouvel aspect de l'inter-dépendance thyro-surrénalienne court-circuitant l'hypophyse, le cas décrit, toujours en 1954, par GOLDENBERG et collaborateurs et concernant une étude des effets de la chirurgie sur l'équilibre endocrinien. BLOODWORTH et KIKENDALL en 1954 encore, constatent que dans près d'un tiers des cas, examinés tant cliniquement qu'en nécropsie, les Addisoniens présentent des signes d'insuffisance thyroïdienne, et lors des vérifications, une atrophie de la thyroïde, c'est donc bien là une expression du syndrome de SCHMIDT.

En 1955, L. de GENNES, H. BRICAIRE et J. GUILLON étudient la réponse surrénale à l'A.C.T.H. chez les insuffisants thyroïdiens. WILLIMS et collaborateurs, en 1957, exposent les anomalies fonctionnelles de la corticosurrénale chez les myxoedémateux. J. RAYNAUD, à deux reprises, publie ses résultats expérimentaux sur l'action de la thyroxine au niveau des surrénales. Puis toujours en 1957, ce sont les travaux de J. DECOURT et collaborateurs sur un cas d'Addison associé à une hyperthyroïdie cette fois. CHAPTAL en 1957 encore étudie chez le myxoedème de l'enfant la fonction surrénalienne en utilisant le dosage des stéroïdes avant et après épreuve à l'A.C.T.H. LANGERON voit s'associer chez un même malade un état d'hypercorticisme et d'hypothyroïdie. J. BERTRAND, frappé du comportement de la fonction surrénalienne chez l'enfant myxoedémateux, lui consacre une étude de la dégradation de l'hydrocortisone.

BELIN et BERNARD-GRIFFITHS en 1959 font état de quelques cas "rares" de syndrome de SCHMIDT, tandis que THEBLOT recherche une éventuelle propriété adrénalino-sécrétrice

de la thyro-stimuline (1960) tandis qu'en 1961 HATWIG, RAFALOWICZ et GOROWSKI sur la base de plusieurs observations personnelles typiques, reprennent tout le problèmes des insuffisances thyroïdienne et surrénalienne primitives associées réalisant d'authentiques syndrome de SCHMIDT.

On voit, par conséquent, que la question est à l'ordre du jour, et qu'elle offre des aspects fort divers, qu'il est d'ailleurs assez difficile de concilier, nous le verrons.

Des mécanismes physiopathologiques fort différents sont susceptibles d'intervenir pour donner lieu à des états anatomocliniques de poly-endocrinies, l'association hypothyroïdie hypoadrénalisme n'en étant qu'une des éventualités possibles. Mais le facteur commun à ces troubles fonctionnels par excès ou par défaut, diversement associés, mais frappant sélectivement la thyroïde et la surrénale, reste l'absence de participation hypophysaire, véritable clef du problème du syndrome de SCHMIDT et de ses variantes.

- III -

LES INTER-REACTIONS

THYREO-SURRENALIENNES

-:-

Nous nous plaçons sur un plan exclusivement clinique, pratique, et nous laissons de côté toutes considérations physiologiques maintenant classiques en ce qui concernent les différentes inter-réactions des glandes endocrines entre elles, par impulsion hypophysaire, et surtout, en ce qui nous concerne en dehors d'elle.

Ce sont donc surtout des observations anatomocliniques que nous résumerons ici, avec leurs divers aspects de poly-endocrinies en présence d'une fonction hypophysaire normale.

o

Quelques travaux expérimentaux ont, ces dernières années, mis l'accent sur les retentissements réciproques entre thyroïde et surrénale, avec effets directs, sans passer par la voie hypophysaire. Ces inter-réactions ont été prouvées par des méthodes fort diverses. C'est ainsi que Mme J. RAYNAUD en 1957, démontrait que l'administration de thyroxine entraîne chez la Souris une sécrétion importante de cortisone par les surrénales. Corrélation qui, selon l'auteur, pourrait être utilisée en thérapeutique humaine.

Poursuivant ses recherches, Mme J. RAYNAUD, deux ans plus tard pouvait fournir quelques précisions. Les relations entre la thyroïde et les surrénales mises en évidence chez la Souris sont les suivantes :

- 1° la thyroxine n'agit pas sur le segment tubuleux de la sous-maxillaire en l'absence de surrénales ;
- 2° il est nécessaire d'associer à la thyroxine une hormone corticale pour que cette stimulation se produise ;
- 3° La thyroxine provoque une hypertrophie de la corticosurrénale intéressant également mais à un degré moindre, la médulo-surrénale.
- 4° la thyroxine provoque une augmentation de la sécrétion des 17-hydroxy-corticostéroïdes par le cortex surrénal.

Mais des critiques sont à faire avant que de transposer ces constatations expérimentales sur le plan clinique, et A. ASCHKENASY n'y a pas manqué : les doses de thyroxine utilisées par J. RAYNAUD dans ses expériences sur le Rat et la Souris sont extrêmement fortes. Or, à doses physiologiques, la thyroxine ne provoque pas d'hyperfonctionnement cortico-surrénal. Il ne s'agirait donc pas ici d'une action propre à la thyroxine, mais bien d'une agression, d'un "Stress" et donc de sa réponse, véritable réaction d'alarme.

Les observations de I.S. GOLDENBERG et collaborateurs réclament elles aussi, des conditions particulières qui dépassent l'état physiologique normal : ces auteurs ont étudié l'activité de la thyroïde après un traumatisme (surtout opératoire) et ses rapports avec la corticosurrénale. Les

contrôles métaboliques faits chez cinq opérés ont montré que le rôle principal était joué par la thyroïde, et que la plupart des effets que l'on avait jusqu'ici attribués à la surrénale seule étaient en fait le résultat d'une inter-réaction thyroïde/cortex-surrénal. Les effets immédiats chez l'opéré sont dûs à une augmentation de l'activité thyroïdienne, laquelle est suivie par une décharge surrénalienne qui joue un rôle antagoniste et rétablit ainsi l'homéotase.

De son côté, THIEBLOT a repris l'hypothèse selon laquelle pour certains auteurs il existerait des propriétés de l'hormone thyroïdienne qui ferait exercer sur la médullo-surrénale une stimulation par cette hormone hypophysaire. Les constatations expérimentales de THIEBLOT ne permettent pas de renforcer cette hypothèse, mais les conditions techniques elles-mêmes risquent de fausser la réponse; inconstance d'activité de la TSH, sensibilité relative du test d'exploration médullo-surrénal.

o

Plus proches du syndrome qui nous occupe ici, nous allons envisager les observations de myxoedème dans lesquelles la fonction surrénalienne a été explorée.

En 1957, CHAPAL, R. JEAN et leurs collaborateurs rappelaient que le retentissement corticosurrénal du myxoedème infantile par aplasie thyroïdienne primitive n'a que peu retenu l'attention. Pourtant ces auteurs ont réuni trois observations en peu de temps, qui autorisent à penser que l'inhibition surrénale ne semble pas exceptionnelle dans le myxoedème. Les caractères du

déficit s'expriment comme suit :

- sur le plan clinique : le myxoedémateux présente une extrême sensibilité aux agressions, quelle qu'en soit la nature; or on sait combien la surrénale a d'importance dans la réponse au Stress et dans la résistance de l'organisme aux divers agents stressant :

- sur le plan biologique, chez le myxoedémateux l'épreuve d'hypoglycémie provoquée par l'insuline entraîne une hypoglycémie très intense, suivi d'un très lent retour aux taux initiaux :

- sur le plan hormonal : on constate dans le myxoedème un abaissement très important du taux d'élimination des 17-hydroxystéroïdes et des 17-cétostéroïdes; où à la rigueur, on constate la faiblesse de la réponse surrénale après stimulation par l'A.C.T.H.

- sur le plan évolutif enfin : les seuls extraits thyroïdiens sont capables de corriger rapidement l'inhibition corticossurrénale chez l'enfant myxoedémateux.

Il existe donc, on en a une nouvelle preuve des corrélations thyroéo-surrénales dont l'explication étiopathogénique n'est d'ailleurs pas encore pleinement satisfaisante.

J. BERTRAND a souligné l'intérêt de l'étude de la dégradation de l'hydrocortisone dans le myxoedème de l'enfant.

Cette dégradation, on le sait, s'effectue au niveau du foie.

Elle a été étudiée d'abord chez quinze enfants normaux. La demi-vie moyenne de l'hydrocortisone exogène est chez l'enfant nor-

mal en moyenne de 91 minutes, avec des chiffres extrêmes de 78 minutes et de 110 minutes. Les chiffres sont les mêmes lorsqu'on utilise l'hydrocortisone libre, à la dose de 1 mg par kilogramme de poids du corps, et le succinate double d'hydrocortisone et de sodium, à la dose de 1 mg,5 à 2 mg par kilogramme de poids du corps.

L'étude de la dégradation de l'hydrocortisone exogène a ensuite été entreprise par J. BERTRAND chez neuf enfants hypothyroïdiens. Il s'agissait de 7 athyréoses congénitales, et de deux myxoedèmes provoqués par ce que l'on appelle actuellement des " erreurs de l'hormonogénèse ", c'est à dire de nature exclusivement fonctionnelle. Chez les hypothyroïdiens, on a constaté un allongement constant de la demi-vie de l'hydrocortisone avec des chiffres extrêmes de 134 minutes au minimum et de 402 minutes au maximum. Il existe d'ailleurs chez ces hypothyroïdiens un paradoxe entre les concentrations plasmatiques normales et l'élimination urinaire abaissée pour les 17-oxy-hydrocétostéroïdes. A quatre reprises différentes, l'allongement de la dégradation de l'hydrocortisone a pu être corrigé par la thérapeutique spécifique.

- extraits thyroïdiens,
- triodothyronine racémique.

Cette correction est survenue dans des délais variables, puisque la dégradation de l'hydrocortisone est redevenue normale en dix huit heures dans un cas, en deux mois dans un autre, avec des effets chronologiquement intermédiaires dans les deux derniers cas.

Mais voici deux exemples de dysfonctions

thyréo-surrénalienne s'exprimant dans des sens assez paradoxaux :

dans un cas en effet, nous trouvons une hyperfonction corticosurrénalienne avec hypothyroïdie,

dans l'autre cas, une hyperthyroïdie avec insuffisance surrénalienne allant jusqu'à l'Addisonisme :

La première éventualité a été illustrée par une observation de L. LANGERON, L. CROCEL, G. ROUTIER, E. ZOGHBI, de Lille (1959):

- il s'agissait d'une femme de 33 ans qui, en 1945, a subi une greffe du corps thyroïde, et qui présente actuellement des signes cliniques et biologiques évoquant l'association : hypercorticisme - insuffisance thyroïdienne.

L'enchaînement clinique des faits semble être en faveur d'un hypercorticisme primitif secondairement compliqué d'insuffisance thyroïdienne.

La seconde éventualité concerne un déficit surrénalien réalisant une maladie d'Addison qui s'accompagnait d'hyperthyroïdie. J. DECOURT, J.M. DOUMIC, et J.P. MICHARD indiquent que l'éventualité d'une telle association a déjà été signalée à plusieurs reprises. Mais il existe peu d'observations où la réalité de chacun des deux syndromes a pu être rigoureusement démontrée. Dans l'observation de J. DECOURT en effet, il s'agissait d'une maladie d'Addison typique, compliquée secondairement d'hyperthyroïdie; les deux syndromes se sont affirmés non seulement par la clinique, mais encore par les épreuves biologiques établissant sans conteste leur diagnostic respectif.

LE SYNDROME DE SCHMIDT.

-:-

Nous allons tout d'abord résumer quelques observations anatomocliniques qui ont été, les unes considérées par leurs rapporteurs comme d'authentiques syndromes de SCHMIDT, les autres, relevant d'associations d'hypothyroïdie et d'hyposurrénalisme en présence d'une fonction hypophysaire conservée, sans que soit évoqué le diagnostic de syndrome de SCHMIDT : alors que les éléments présents l'auraient parfaitement justifiés.

Puis nous passerons, à l'aide de ces faits d'observations concrètes, à la discussion physiopathogénique du syndrome.

o

a) Observations

On doit à J. BLOODWORTH, KIRKEN-DALL et CATT, de belles recherches sur l'association de maladie d'Addison et de myxoedème. Le syndrome de SCHMIDT est d'après leurs recherches bibliographiques, assez rare ; pourtant ils ont réussi en 1954 à en collationner 35 cas, dont la moitié environ avec autopsie. Il semble cependant que même dans les cas avec examen anatomique, l'étude histologique de l'hypophyse n'ait pas été faite suffisamment soigneusement pour que l'on puisse affirmer que l'insuffisance surrénale et l'insuffisance thyroïdienne étaient bien vraiment pri-

mitives et non secondaires à une insuffisance hypophysaire, à une maladie de SHEEHAN.

Le commentateur du travail de BLOODWORTH pense alors que les conclusions du travail et l'individualisation d'un syndrome endocrinien particulier semblent prématurées.

- L'étude de BLOODWORTH porte sur 35 Addisoniens, dont 12 ont été autopsiés: dans 13 de ces 35 cas, il existait des signes cliniques biologiques ou anatomiques d'hypothyroïdie.

La constatation histologique la plus fréquente est celle d'une infiltration étendue de la glande thyroïde par les lymphocytes.

LANGERON et collaborateurs qui avaient déjà décrit, nous l'avons vu, un cas d'association d'hypothyroïdie et d'hypercorticisme ont également vu apparaître chez un même malade une hypothyroïdie et un tableau d'hyposurrénalisme.

Mais il existait un adénome - considéré comme secondaire à l'hypothyroïdie - au niveau de l'hypophyse, ce qui écarte ce cas de la description du syndrome de SCHMIDT.

BERNARD-GRIFFITHS, BELIN et JALLUT ont réuni quatre observations de syndrome de SCHMIDT, insuffisance thyroïdienne et insuffisance surrénale primaire sans insuffisance hypophysaire. Il s'agissait de :

- Trois femmes, de 58 ans, 56 ans, 70 ans.
- et d'un homme de 61 ans.

cliniquement, ces malades ont présenté : des modifications du facies, un aspect flasque sans relief, très estompé, inexpressif, avec parfois une légère bouffissure des yeux.

des altérations de la peau, pâle, grisâtre, blafarde, avec dépigmentation, particulièrement au niveau de l'aréole des seins ;

- une absence de sécrétion sudorale et sébacée ;

- des cheveux fins, cassants, des sourcils peu fournis ;

- de l'asthénie physique, avec voix basse sourde et monocorde ;

- une asthénie psychique aussi, avec pensée lente, tendance hypocondriaque, ou mélancolique.

L'étude biologique de ces malades devait montrer un taux d'hormone hypophysaire gonadostimuline F.S.H. normal, mais une diminution des fonctions surrénales et thyroïdienne. C'est ainsi que le taux des 17-cétostéroïdes et des 17-hydroxystéroïdes était proprement effondré ; que la fixation de l'iode radio-actif par la thyroïde était très abaissée.

La discussion de ces observations a cependant incité les auteurs à rattacher la pathogénie du syndrome à une possible insuffisance hypophysaire dissociée, elle-même vraisemblablement sous la dépendance d'une perturbation des centres régulateurs hypothalamiques, plutôt qu'à une insuffisance thyroïdienne et surrénale primitive. Autrement dit, ou bien ces quatre cas ne représentent pas d'authentiques syndrome de SCHMIDT selon la définition classique de

cette dysendocrinie, ou bien la définition du syndrome demande une révision en ce qui concerne l'intégrité de la fonction hypophysaire.

L'observation tout récemment publiée par W. HARTWIG, A. RAFALOWICZ et T. GOROWSKI, de Varsovie, paraît davantage représentative d'un véritable syndrome de SCHMIDT.

- il s'agit d'un homme de 47 ans qui, cinq ans auparavant, a présenté une mélanodermie de la face et du cou, et qui, deux ans plus tard, fut hospitalisé dans un état grave; asthénie, fièvre à 40°, diarrhée profuse, anurie; pouls incomptable, pression artérielle imprenable, ce qui fit porter le diagnostic de maladie d'Addison et de syndrome d'insuffisance surrénale aiguë. On institue une corticothérapie massive, avec 200 mg de cortisone par 24 heures, DOCA, perfusions salines hypertoniques. En soixante douze heures, les troubles ont disparu. Mais deux nouveaux épisodes aigus, à onze mois d'intervalle, expliqués par le fait que le malade se soumettait mal au traitement d'entretien, ont nécessité de nouvelles hospitalisations et de nouveaux traitements d'urgence.

On poursuit la corticothérapie à raison de :

- prednisone, d'abord 15, puis 10 et enfin 5 mg par jour, finalement, 5 mg tous les trois jours.

Pourtant, le malade devient asthénique, lent somnolent, ses extrémités restent froides constamment, il se couvre chaudement même

en été, et cette frilosité s'accompagne depuis un an d'impuissance.

Actuellement, l'examen montre une obésité importante, avec un poids de 94 kg pour une taille de 1 m,84, un visage épaissi, aux paupières bouffies; la peau du corps est sèche, avec un aspect ichtiosique particulièrement marqué aux coudes et aux genoux donnant un aspect sale. La peau des avant bras, des jambes, est froide. Les doigts sont un peu infiltrés. Les cheveux sont rares pourtant la pilosité axillaire et pubienne est normale. A cet aspect évoquant l'insuffisance thyroïdienne s'ajoutent des signes de pigmentation cervico-faciale et muqueuse. La température rectale est à 36°, le pouls est à 64 et la tension artérielle est à 10,5/7. Le reste de l'examen clinique est négatif.

Les urines, la formule sanguine, le chimisme sanguin, ne sont pas perturbés.

Les examens radiologiques du thorax, du squelette, de la selle turcique sont négatifs.

Il en est de même de l'appareil digestif.

Les épreuves fonctionnelles et les dosages donnent sur le plan hormonal de précieuses indications. C'est ainsi qu'avant le traitement thyroïdien la fonction surrénale se montre très affectée, avec une élimination de 17-CO de 8,5 mg/24 heures, et une élimination nulle de 17-OH. Après une épreuve d'ACTH, les 17-CO sont à 7,8 mg et 4,9 mg/24 heures, les 17-OH demeurent absents.

Les dosages hormonaux et l'épreuve de fixation d'iode radioactif montrent, de même un déficit fonctionnel de la thyroïde alors que le dosage des gonadotropines donnent < 5 unités.

Après le traitement thyroïdien, le dosage des 17-OH demeure négatif, l'aldostérone urinaire est à 0,4 gamma/24 heures. Les gonadotropines sont à 11 unités. Ainsi l'ensemble des renseignements obtenus, le contexte clinique, permettent de résumer comme suit la situation endocrinienne de ce malade :

fonction corticosurrénale : stéroïdes urinaires :

17 cétostéroïdes 8,5 mg/24 heures ;

17 hydroxycorticoïdes 0 mg/24 heures

Test de stimulation à l'A.C.T.H. : aucune augmentation des 17-hydroxycorticoïdes.

Epreuve de ROBINSON pratiquée au cours de la corticothérapie substitutive, négative.

Excrétion urinaire d'aldostérone très faible : 0,4 microg/24 h.

Fonction thyroïdienne : la créatinurie est négative.

Le PBI est à 30 microgr/litre.

Le métabolisme basal est franchement abaissé - 30% et -48% lors de deux déterminations.

Fixation d'I 131 après 24 heures : 14% et 15%.

L'administration, pendant trois jours, d'une ampoule de thyreo-stimuline intra-musculaire ne provoque pas de modifications sensibles de la fixation de l'iode radio-actif,

puisque'à la suite de ce traitement, elle n'est encore que de 18%.

Dosage des gonadostimulines urinaires : l'élimination de 24 heures est inférieure à 5 US. Le traitement thyroïdien de remplacement provoque une augmentation de la sécrétion des gonadostimulines, qui s'élèvent au taux normal de 11 US.

Biopsie testiculaire : Structure histologique et spermatogénèse normales.

Au cours du traitement thyroïdien et corticothérapique, les symptômes d'insuffisance thyroïdienne disparaissent.

En résumé :

— il s'agit, chez un homme de 47 ans, d'une maladie d'Addison avec crises répétées d'insuffisance surrénale aiguë, puis apparition d'une insuffisance thyroïdienne. Les examens biologiques mettent en évidence une insuffisance surrénale et thyroïdienne d'origine vraisemblablement périphérique, puisque l'hypophyse paraît anatomiquement et fonctionnellement normale ; les gonadostimulines hypophysaires toutefois sont abaissées, mais elles s'élèvent à la normale à la suite du traitement thyroïdien.

o

b) Discussion physiopathogénique :

Sans aucune allusion au syndrome de SCHMIDT, L. de GENNES, H. BRICAIRE et J. GUILLON ont en 1955, exploré la fonction surrénalienne dans l'insuffisance thyroïdienne et l'ont presque toujours trouvée perturbée dans le sens, également de l'insuffisance. Et ces auteurs ont

pensé que l'insuffisance surrénalienne était bien la conséquence directe de l'insuffisance thyroïdienne, sans passer par un relais hypophysaire. de GENNES a d'abord rappelé que la notion d'un déficit fonctionnel des corticosurrénales au cours de l'insuffisance thyroïdienne est admise par certains, niée par d'autres, pourtant les faits cliniques, quelques constatations anatomiques des travaux expérimentaux, suggèrent sa réalité. Avec les nouvelles techniques d'exploration hormonale, elle fut vérifiée et incontestée. Chez de nombreux insuffisants thyroïdiens, on trouve les signes qu'il est habituel de considérer comme relevant de l'hypocorticisme :

diminution des 17-cétostéroïdes et des 11 oxystéroïdes urinaires.

- aplatissement de la courbe d'hyperglycémie provoquée.

- troubles hydro-électrolytiques

voire mêmes signes cliniques de la série authentiquement Addisonienne.

L. de GENNES, pour préciser si cette dépression fonctionnelle relevait d'un trouble proprement surrénal plutôt que d'une hypo-sécrétion de corticostimuline par l'hypophyse, pensa qu'il était logique d'étudier la réponse du cortex à l'A.C.T.H. chez les insuffisants thyroïdiens. Déjà, expérimentalement, le Rat soumis aux antithyroïdiens de synthèse, la réponse à l'ACTH a été étudiée. Le taux en acide ascorbique n'a pas paru affecté dans les expériences de GRABILOVE, le poids des surrénales n'a pas été modifié selon les résultats de ZARROW & ZARROW. Mais en est-il de même en clinique humaine ? Les travaux ici sont peu nombreux.

Les recherches de de GENNES n'en prennent que plus d'importance.

Cet auteur a pratiqué le test de THORN chez 14 insuffisants thyroïdiens, dont trois comportaient une origine hypophysaire et nous intéressent donc moins.

On sait que le test de THORN consiste en une injection de 100 mg d'ACTH en 24 heures avec détermination des éosinophiles, du taux des 17-cétostéroïdes et des 11-oxy-stéroïdes.

Chez les hypothyroïdiens non traités, l'ACTH lors du test de THORN a eu les effets suivants :

- sur 12 cas, les éosinophiles se sont comportés de façon diverse, mais toujours dans le sens d'une insuffisance surrénale, en particulier dans quatre cas où l'eosinophilie a connu une chute tardive, éphémère, ce qui représente une réponse manifestement anormale; dans trois cas, le test a été indéniablement négatif. Donc 7 fois sur 12 le test est très nettement déficitaire, il reste douteux dans les cinq autres cas; le dosage des 17-cétostéroïdes a été pratiqué dans 13 cas, avec deux fois seulement une augmentation nette et indiscutable, supérieure à 100 % des 17-cétostéroïdes après l'épreuve à l'ACTH. Sur ces deux réponses normales, l'une a été retardée.

Dans trois autres cas, l'élévation des 17-cétostéroïdes a été moins nette, entre 40 et 60%, mais dans 18 cas, les 17-cétostéroïdes après A.C.T.H. ont été inchangés et même diminués.

En ce qui concerne les 11-oxystéroïdes leur augmentation dans le test a été nette, indiscutable, dans 2 cas sur 9, mais retardée dans l'un de ces deux cas; moins importante

dans un cas, enfin dans 5 cas il est certain que l'ACTH n'a provoqué aucune élévation de l'élimination des 11-oxystéroïdes.

Entre ces trois indices, éosinopénie, 17-cétostéroïdes et 11-oxystéroïdes, il n'y a d'ailleurs pas toujours concordance des réponses à l'ACTH.

Dans une hypothyroïdie traitée, le test à l'ACTH a été mis en oeuvre après un traitement thyroïdien substitutif chez quatre malades ; dans trois de ces cas, les réponses de la fonction surrénalienne sont apparues nettement améliorées.

La baisse des 17-cétostéroïdes chez les hypothyroïdiens paraît un fait banal, maintes fois signalé. Sur 11 hypothyroïdies primitives, trois fois leur taux a été inférieur à 3 mg, huit fois il a été inférieur à 7 mg. La réduction des 11-oxystéroïdes paraît, par contre, moins habituelle chez les hypothyroïdiens, ou au moins, moins connue. Elle paraît moins constante et plus discrète que la baisse des 17-cétostéroïdes.

Il faut donc admettre que dans l'hypothyroïdie, la réponse surrénale à l'ACTH est fréquemment insuffisante.

Quant au traitement thyroïdien substitutif, il ne modifie qu'inconstamment les réponses du test de THORN ; agit-il que les modifications demeurent discrètes. Pour ramener à la normale l'élimination urinaire des stéroïdes, il faut un traitement thyroïdien intensif et prolongé.

Mais les renseignements apportés par le

test de THORN chez les hypothyroïdiens, s'ils permettent d'affirmer la fréquence de l'insuffisance surrénalienne chez ces malades, n'autorisent pas la décision entre origine surrénale et origine hypophysaire de cette dépression corticosurrénale. Or c'est là précisément le noeud du problème que nous posons au début de notre travail, puisque le syndrome de SCHMIDT postule une fonction hypophysaire normale.

Chez un sujet présentant des signes d'hypocorticisme, un test de THORN normal permet de penser que si les surrénales ont conservé leur valeur fonctionnelle, elles n'en sont pas moins insuffisamment stimulées: c'est donc que la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse est insuffisante. Par ailleurs, le déficit hypophysaire est plausible dans le myxoedème lorsque l'élimination urinaire de la F.S.H. est diminuée, ce qui est fréquemment le cas. Il pourrait d'ailleurs également s'agir d'un trouble du métabolisme intermédiaire rendant compte de la baisse des 17-cétostéroïdes urinaires, assez éloignés de l'hormone originelle.

Si chez un hypothyroïdien le test de THORN est anormal il peut y avoir des explications différentes :

tout d'abord, l'état d'hypothyroïdie en lui-même n'est-il pas susceptible de modifier la résorption locale et la diffusion dans l'organisme de l'hormone exogène injectée.

- par ailleurs, dans l'hypothyroïdie la surrénale ne répond fréquemment qu'à une stimulation prolongée de la glande par l'ACTH. On peut alors invoquer une diminution de la sensibilité des surrénales à leur stimuline.

Cela d'autant plus que l'on a constaté, expérimentalement et cliniquement, que l'hormone thyroïdienne est capable de sensibiliser les organes récepteurs à leurs incitations spécifiques.

On peut également admettre qu'une mauvaise réponse surrénale à l'ACTH est parfois due à une insuffisance thyroïdienne en dehors du myxoedème primitif. THORN s'est demandé si la dépression thyroïdienne qui survient au cours des traitements prolongés à l'ACTH n'expliquerait pas l'épuisement tardif de la réponse surrénale. DE GENNES ne va pas aussi loin, mais émet l'hypothèse selon laquelle le déficit thyroïdien intervient pour une part au moins dans la lenteur de la réponse surrénale à l'ACTH au cours du myxoedème.

Qu'il y ait ou non une "note" hypophysaire, les anomalies fonctionnelles de la surrénale chez le myxoedémateux paraissent bien relever directement de l'insuffisance thyroïdienne, encore que le mécanisme en demeure assez obscur. L'existence de signes d'hypocorticisme chez un myxoedémateux doit faire envisager non seulement, selon les réponses du test de THORN, un myxoedème hypophysaire, ou un syndrome de SCHMIDT, associant l'hypothyroïdie et la maladie d'Addison, mais encore une insuffisance surrénale secondaire à l'hypothyroïdie, et par conséquent susceptible de régresser par le seul traitement thyroïdien. C'est ce qui a eu lieu dans le cas de PAUL & PHILIPS où les signes cliniques et biologiques d'hypocorticisme ne regressèrent que partiellement sous l'influence de la cortisone et de la DOCA, mais disparurent totalement en quelques mois d'extrait thyroïdien.

Reste la question du développement indépendant ou contingent de l'insuffisance thyroïdienne et de l'insuffisance **surrénale**. S'agit-il d'une association fortuite ? ou du retentissement de l'insuffisance surrénale d'une part, du myxoedème d'autre part, respectivement sur la fonction thyroïdienne et sur la fonction corticosurrénale ? HARTWIG propose d'expliquer la double atteinte, surrénale et thyroïdienne, par les hypothèses suivantes :

- un taux approprié de corticoïdes serait nécessaire à l'activité normale de la thyroïde; toute insuffisance surrénale entraîne une diminution des hormones thyroïdiennes et peut-être aussi une diminution de l'activité périphérique de la thyroxine. THORN pense que dans la maladie d'Addison, l'hypothyroïdie ne peut être établie biologiquement que si l'abaissement du métabolisme basal est plus important que - 20%.

Mais, en reprenant les hypothèses de BLOODWORTH, ne pourrait-on se demander si la propriété qu'ont les corticoïdes d'inhiber l'infiltration du tissu lymphoïde ne pourrait pas rendre compte de l'invasion lymphoïde de la thyroïde chez les addisoniens.

Au stade d'infiltration lymphocytaire, d'ailleurs, pourrait succéder une destruction de la thyroïde.

Pour FISCHER, l'atteinte de la thyroïde pourrait, chez les Addisoniens, résulter d'une formation accrue d'anticorps antithyroïdiens (hypothétiques d'ailleurs), du fait même de l'insuffisance surrénale. Question à laquelle il est difficile de répondre, mais qui cadrerait assez bien avec les différents ordres chronologiques observés dans les

cas de syndrome de SCHMIDT. La description princeps concernant un myxoedème initial, compliqué d'insuffisance surrénale ultérieure. Dans le cas de BLOCODWORTH, dans celui de HARTWIG, et dans la plupart des syndromes dit de SCHMIDT, la maladie d'Addison est la première en date, compliquée secondairement d'hypothyroïdisme. Les six observations de BOULET et MIROUZE comportent des symptômes concordants et des symptômes opposés, selon qu'ils relèvent de l'insuffisance thyroïdienne, ou de l'insuffisance surrénale; dans les premiers, anémie et asthénie, dans les seconds, poids, hydratation extra-cellulaire, cholestérolémie totale. Quant à la baisse des gonadostimulines urinaires, elle n'est pas selon DECCURT d'origine hypophysaire mais thyroïdienne, par polyendocrinie qu'explique l'action générale des hormones thyroïdienne sur les oxydations cellulaires.

CONCLUSIONS

-:-

I. Le retentissement des perturbations fonctionnelles des diverses glandes endocrines est un fait d'observation courante en clinique; fait d'ailleurs d'autant mieux connu et précisé que nous disposons maintenant de méthodes d'exploration fractionnée, dosages d'hormones, études cyto-hormonales et bio-chimiques des récepteurs, test dynamiques, épreuves par isotopes radio-actifs.

II. Si les inter-réactions entre thyroïde et corticosurrénale sont d'observation fréquente, c'est généralement sous l'action d'un facteur commun, hypophysaire. Plus rares sont les exemples d'insuffisance thyroïdienne primitive coexistant avec une insuffisance surrénalienne primitive, l'expression extrême étant l'association Addison-myxœdème, décrite par SCHMIDT et renouvelée par les auteurs plus récents.

III. Ce type de polyendocrinies, à la fois surrénale et thyroïdienne en présence d'une fonction hypophysaire normale, est d'autant plus délicat à expliquer, que d'autres modalités sont possibles :

- hypercorticisme et insuffisance thyroïdienne
- à l'opposé, hyperthyroïdie et maladie d'Addison.

IV. Les faits expérimentaux et cliniques semblent prouver que dans le myxœdème, l'insuffisance surrénale est très fréquente

parfois discrète, toujours fonctionnelle, et mise en évidence seulement par l'emploi d'épreuves de THORN. Ce qui, rapproché du syndrome de SCHMIDT, inciterait à penser que pour assurer une activité thyroïdienne normale, il faut un certain taux de corticoïdes, l'insuffisance surrénales entraînant une diminution des hormones thyroïdiennes. Dans l'Addisonisme, une insuffisance de corticoïdes permettrait l'infiltration lymphoïde de la thyroïde, et la paralysie au moins partielle de cette dernière.

V. Si le mécanisme physiopathologique à l'origine de ces associations hypothyroïdie - hypocorticisme demeure encore controversé, les observations indéniables incitent à envisager des mesures thérapeutiques, pratiques, lorsque la corticothérapie n'assure que des résultats incomplets: l'adjonction d'un traitement thyroïdien a pu entraîner la correction des troubles à la fois thyroïdiens et corticossurénaux, faisant la preuve d'une double insuffisance glandulaire dans certains syndromes complexes du type SCHMIDT.

-:-

Vu :

Vu :

Le Président :

le Doyen :

Signé : L. de GENNES

Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : J.H.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

C. BERNARD-GRIFFITHS - J. BELIN - H. JALLUT

Quelques cas rares de syndrome de
SCHMIDT.

Soc.Sc.Méd.Clermont-Ferrand 18 Juin
1960.

Clermont-Méd.VII pages 87-91 mars-
avril 1959

J. BERTRAND -

Intérêt de l'étude de la dégradation
de l'hydrocortisone dans le myxoedème
de l'enfant.

Soc.Péd.27 Octobre 1959.

Ann.Endocrinol. 3 déc. 1959.

J.M. BLOODWORTHE - W.M. KIRKENDALL - TL. CARR

Addison's disease associated with thy-
roid insufficiency and atrophy (Sch-
midt's syndrome)

Journ.Clin.Endocrinol. XIV pages 540-
553 mai 1954.

J. CHAPTAL - R. JEAN - H. BONNET - P. CRISTOL
A. MANDIN

Exploration fonctionnelle des surré-
nales (dosage des 17-cétostéroïdes
et des 17-hydroxystéroïdes avant et
après test à l'ACTH) au cours du my-
xoedème de l'enfant.

Journ.Péd.Montpellier 4 Juin 1957.

J. DECOURT - J.M. DOUMIC - J.P. MICHARD

Sur un cas d'association d'une mala-
die d'Addison avec une hyperthyroï-
die.

Ann.Endocrinol. 14/3/1957

L. de GENNES - H. BRICAIRE - J. GUILLON

La réponse surrénale à l'ACTH dans
l'insuffisance thyroïdienne

Presse Méd. LXIII pages 587-588 23
avril 1955

I.S. GOLDENBERG - L. LUTWAK - P.J. ROSEN-
BAUM - M.A. HAYES

Effects of surgery on thyroid-supra-
renal interrelationship

Surg.Gyn.Obst.XCVIII pages 513-522
mai 1954

W. HARTWIG - A. RAFALOWICZ - T. GOROWSKI

L'insuffisance thyroïdienne et sur-
rénale primitive associées. Syndrome
de SCHMIDT.

Presse Méd. LXIX pages 1013-1014 13
Mai 1961.

S.R. HILL jr - R.S. REISS - P.H. FORSHAM -
G.W. THORN

The effect of ACTH and cortisone on
thyroid function. Thyroid-adrenocor-
tical interrelationship.

Journ.Clin.Endocrinol. X pages 1375
1400 1950

L. LANGERON - L. CROCCEL - G. ROUTIER - E.
ZOGHBI

Hypercorticisme et insuffisance thy-
roïdienne à propos d'une observation
V^eème Reun.Endocri.Langue Fr.Paris
juillet 1959.

A.M. PAUL - R.W. PHILIPS

Primary myxedema with secondary adre-
nocortical failure.

Journal clin.Endocrinol XIV pages 554-
560 1954.

J. RAYNAUD

Action de la thyroxine sur les capsules surrénales de la Souris
C.R. acad.Sciences 24 Juin 1957
Etude, chez la souris, des relations entre la thyroïde et les surrénales
Annales endocrinol. 16 oct 1958

R.S. REISS - D.S. RIGGS - G.W. THORN - P.H. FORSHAM

The adrenal thyroid relationship
First clin. A.C.T.H. conference 1950
C.R. pages 193-200

L. THIEBLOT - P. DUCHENE-MARRULLAZ - J. LAVARENNE.

La thyroéostimuline est-elle adrénalinosécrétrice
Annales endocrinologie 3 mars 1960

G.A. WILLIAMS - K.R. CRISPELL - W PARSON
Adrenocortical function in myxedema
Journ.Clin.Endocrinol XVII page 1347 1957

W.Q. WOLFSON - W.H. BEIERWALTERS - W.D. ROBINSON - I.F. DUFF - J. JONES - C.T. KNORPP
M. EYA

Corticogenic hypothyroidism. Its regular occurrence and clinical significance during prolonged therapeutic administration of ACTH or cortisone
IIInd clin. ACTH conf. 1951 C.R. t II page 95.

M.X. ZARROW - I.C. ZARROW

Mechanism of adrenal involution in the Rat after treatment with thiouracil
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. LXXVI pages 620-623 1951
--

TABLE DES MATIERES

--

	Pages
I. Introduction	17
II. Historique	20
III. Les inter-réactions thyro- surrénaliennes	24
IV. Le syndrome de SCHMIDT	30
V. Conclusions	44
VI. Bibliographie	46

--

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

